

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 76 39266

Se référant : au brevet d'invention n. 76.01561 du 21 janvier 1976.

(54) **Nouveaux indoles substitués, leur procédé de préparation et leur application comme médicament.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/495; C 07 D 403/12.

(22) Date de dépôt 28 décembre 1976, à 14 h 55 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 30 du 28-7-1978.

(71) Déposant : ROUSSEL-UCLAF, résidant en France.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

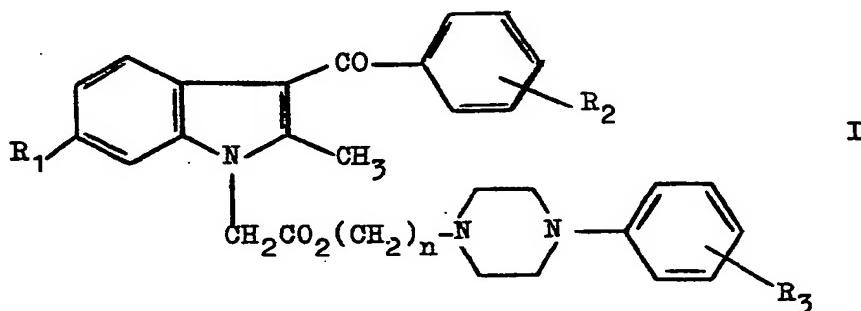
Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

Dans sa demande de brevet français déposée le 21 Janvier 1976 sous le numéro 76-01561, la demanderesse a décrit et revendiqué de nouveaux indoles substitués, leur procédé de préparation et leur application comme médicament.

- 5 Le brevet principal a décrit plus particulièrement de nouveaux indoles substitués, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :



dans laquelle :

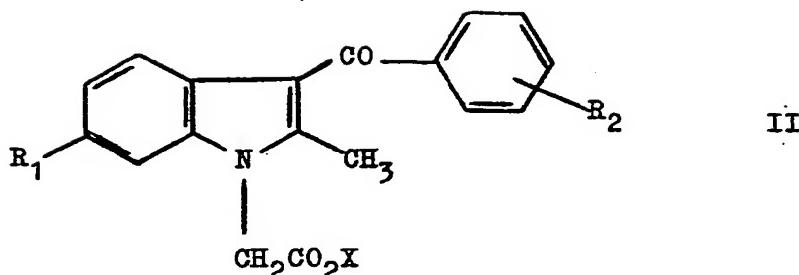
- 10 - R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical N,N-dialcoylamino dans lequel "alcoyl" représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

- 15 - R₂ en position 2, 3 ou 4 représente un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

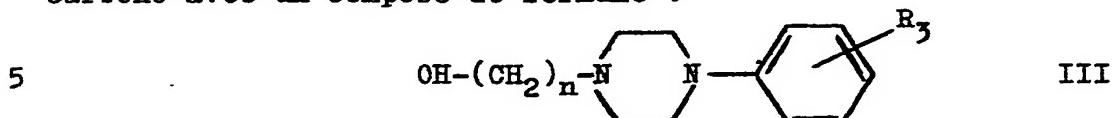
- 20 - R₃ en position 2, 3 ou 4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhylthio, un radical trifluorométhoxy, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

- 25 et n représente un nombre entier pouvant varier de 2 à 5 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

Le brevet principal a revendiqué également un procédé de préparation des composés répondant à la formule générale I ci-dessus ainsi que de leurs sels, ledit procédé étant caractérisé en ce que 30 l'on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 conservent leur signification précédente et X représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone avec un composé de formule :



dans laquelle n et R_3 conservent leur signification précédente pour obtenir un composé de formule I que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un acide pour en former le sel.

Le brevet principal a également revendiqué l'application à titre de médicaments et notamment de médicaments analgésiques des composés répondant à la formule générale I ci-dessus, et de leurs sels d'addition avec les acides thérapeutiquement compatibles, ainsi que les compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, un ou plusieurs composés de formule générale I et/ou leurs sels d'addition avec les acides thérapeutiquement compatibles.

La présente demande de certificat d'addition à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs ALLAIS André, MEIER Jean et DERAEDT Roger, a pour objet d'illustrer par un nouvel exemple, l'invention décrite au brevet principal.

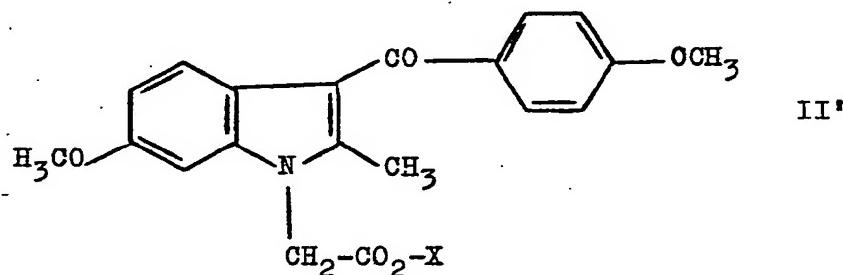
Elle concerne plus particulièrement le nouveau dérivé de l'indole répondant à la formule I du brevet principal dont le nom suit : - le 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylcyclonitrile) 2-méthyl 1-/1H-indole acétate de 2-/(4-phényl)pipérazinyl/éthyle, ainsi que ses sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique,

succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que l'acide méthane sulfonique et arylsulfoniques, tels que l'acide benzène sulfonique.

Parmi les sels d'addition du nouveau dérivé de l'indole répondant à la formule I du brevet principal, on retient plus particulièrement le chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylecarbonyl) 2-méthyl 1-/1H/indole acétate de 2-/(4-phényl)pipérazinyl/éthyle.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation du nouveau dérivé de l'indole tel que défini ci-dessus ainsi que de ses sels, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle X représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone avec du phényle-pipérazinyl-éthanol, pour obtenir le 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylecarbonyl) 2-méthyl 1-/1H/indole acétate de 2-/(4-phényle)pipérazinyl/éthyle que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un acide pour en former le sel.

Dans la formule II', X représente de préférence le radical méthyle, éthyle, n-propyle ou n-butyle.

Dans un mode de réalisation préférée du procédé de l'invention, la réaction de transestérification entre les composés de formule II' et le phényle-pipérazinyl-éthanol est effectuée en présence d'un agent alcalin tel qu'un hydrure, un amidure ou un alcoolate alcalin.

La réaction a lieu de préférence au sein d'un solvant organique à une température comprise entre 50 et 200°C.

Le composé de formule II' utilisé comme produit de départ peut être préparé par exemple selon le procédé indiqué dans le brevet français 1.584.808.

Les produits, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques ; ils sont doués notam-

ment de remarquables propriétés analgésiques.

Ces propriétés justifient l'utilisation du nouveau dérivé de l'indole, objet de la présente demande et de ses sels pharmaceutiquement acceptables à titre de médicament. La présente demande 5 a ainsi également pour objet l'application à titre de médicament du nouveau dérivé de l'indole tel que défini ci-dessus, ainsi que de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments objet de la présente invention, on retient 10 plus particulièrement le chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylecarbonyl)2-méthyl 1-/1H/ indole acétate de 2-/(4-phényl)pipérazinyl/éthyle.

Ces médicaments, trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des 15 douleurs dentaires et des migraines.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause peut être, par exemple, de 20 mg à 2 g par jour, par voie orale chez l'homme.

L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques 20 qui renferment au moins le 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylecarbonyl)2-méthyl 1-/1H/ indole acétate de 2-/(4-phényl)pipérazinyl/éthyle ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicament, le dérivé tel que défini ci-dessus et 25 ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale, en application topique sur la peau et les muqueuses.

30 Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et 35 les préparations en aérosols, elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans des compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végé-

tale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Il va être donné maintenant, à titre non limitatif, des exemples de mise en œuvre de l'invention.

5. Exemple 1 : chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylcarbonyl) 2-méthyl 1-/1H/indole acétate de 2-/(4-phényl)pipérazinyl/éthyle.

On introduit sous agitation 7,35 g de 6-méthoxy 3-(4-méthoxy phénylcarbonyl) 2-méthyl 1-/1H/indole acétate de méthyle et 4,64 g de phényl pipérazinyl éthanol dans 50 cm³ de toluène anhydre. On ajoute 150 mg d'une suspension huileuse à 50 % d'hydrure de sodium et porte douze heures au reflux, en éliminant le méthanol formé. On ajoute 0,25 cm³ d'acide acétique, agite, amène à sec, lave au chlorure de méthylène, extrait par 50 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N.

15 On précipite la phase chlorhydrique par 55 cm³ de lessive de soude 2 N, extrait au chlorure de méthylène, ajoute du charbon actif, agite, essore et amène à sec.

On obtient 7,8 g de base brute que l'on dissout dans 2 cm³ d'éthanول absolu et ajoute 2 cm³ d'acide chlorhydrique éthanolique anhydre (5 N).

20 On agite sous azote, ajoute 200 cm³ d'éther sulfurique essore et sèche. On obtient 4,5 g de chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-méthoxy phénylcarbonyl) 2-méthyl 1-/1H/ indole acétate de 2-/(4-phényl) pipérazinyl) éthyle que l'on purifie par chaud et froid dans le 25 méthanol ($F = 132^\circ\text{C}$).

Analyse : C₃₂H₃₅N₃O₅, HCl = 578,11

Calculé : C % 66,48 H % 6,27 N % 7,26 Cl % 6,13

Trouvé : 66,3 6,1 7,1 5,9.

Exemple 2 :

30 On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- Chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylcarbonyl) 2-méthyl 1-/1H/ indole acétate de 2-/(4-phényl)pipérazinyl/ éthyle.. 50 mg
 - Excipient....q.s. pour un comprimé terminé à 350 mg.
- (Détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Etude pharmacologique.

Etude de l'activité analgésique.

Le test utilisé est basé sur le fait signalé par R. KOSTER et Coll., (Fed. Proc., 1959, 18, 412) selon lequel l'injection

40 intrapéritonéale d'acide acétique provoque, chez la souris,

des mouvements répétés d'étirement et de torsion pouvant persister pendant plus de six heures. Les analgésiques préviennent ou diminuent ce syndrome qui peut donc être considéré comme l'extériorisation d'une douleur abdominale diffuse.

5 On utilise une solution d'acide acétique à 1 % dans l'eau, la dose déclenchant le syndrome est dans ces conditions de 0,01 cm³/g, soit 100 mg/kg d'acide acétique.

10 Le produit étudié est administré par voie buccale une demi-heure avant l'injection d'acide acétique, les souris étant à jeun depuis la veille de l'expérience.

Les étirements sont observés et comptés pour chaque souris, pendant une période d'observation de quinze minutes commençant aussitôt après l'injection d'acide acétique.

15 La DA₅₀, c'est-à-dire la dose qui permet d'obtenir une diminution de 50 % du nombre des étirements des animaux traités par rapport au nombre des étirements des animaux témoins a été trouvée égale à 20 mg/kg pour le produit de l'exemple 1.

R E V E N D I C A T I O N S

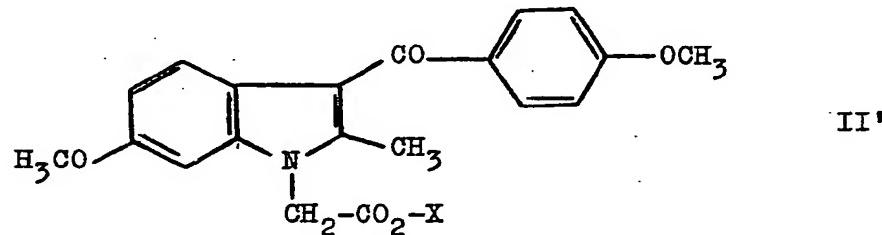
=====

1. Le nouveau dérivé de l'indole répondant à la formule I du brevet principal dont le nom suit :

5 - Le 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylcarbonyl) 2-méthyl 1-/1H/ indole acétate de 2-/(4-phényle) pipérazinyl/ éthyle, ainsi que ses sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

10 2. Le chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylcarbonyl) 2-méthyl 1-/1H/ indole acétate de 2-/(4-phényle) pipérazinyl/ éthyle.

15 3. Procédé de préparation du nouveau dérivé de l'indole, tel que défini à la revendication 1, ainsi que de ses sels, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule :



15 dans laquelle X représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone avec du phényle-pipérazinyl-éthanol, pour obtenir le 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylcarbonyl) 2-méthyl 1-/1H/ indole acétate de 2-/(4-phényle) pipérazinyl/ éthyle que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un acide pour en former le sel.

20 4. A titre de médicament, le nouveau dérivé de l'indole tel que défini à la revendication 1, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

25 5. A titre de médicament, le chlorhydrate de 6-méthoxy 3-(4-méthoxyphénylcarbonyl) 2-méthyl 1-/1H/ indole acétate de 2-/(4-phényle) pipérazinyl/ éthyle.

6. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 4 ou à la revendication 5.